

Hipertriglicerydemia i ostre zapalenie trzustki

Hipertriglicerydemia and acute pancreatitis

Józefa Panek

II Katedra Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński (2nd Surgical Department Collegium Medicum, Jagiellonian University)

Streszczenie

Prezentowano częstość występowania i związek między hipertriglicerydemią oraz ostrym zapaleniem trzustki. Wskazano na pośrednią rolę triglicerydów, jako źródła uwalnianych w procesie hydrolizy kwasów tłuszczowych, w patogenezie ostrego zapalenia trzustki i powikłań w przebiegu choroby. Uwzględniono wpływ alkoholu i leków na stężenie triglicerydów.

Słowa kluczowe: hipertriglicerydemia, ostre zapalenie trzustki, znaczenie kliniczne i diagnostyczne

Abstract

Frequency of incidence and relationship between hypertriglyceridemia and acute pancreatitis are performed. The intermediate role of triglycerides by releasing fatty acids, as a products of their hydrolysis are discussed. Influence of alcohol and drugs on triglycerides level in blood serum are considered.

Key words: hipertriglicerydemia, acute pancreatitis, clinical and diagnostic importance

Hiperlipemia odnosi się do wzrostu stężenia krążących triglicerydów w surowicy krwi, zwykle w stopniu, którego efektem jest mleczny wygląd surowicy. Hiperlipidemia oznacza wzrost stężenia jednej lub więcej frakcji wchodzących w skład lipidów, na przykład cholesterolu, fosfolipidów, triglicerydów lub kwasów tłuszczowych (*2-invated comen-tary*). W poniższym artykule rozważany jest jedynie związek hipertriglicerydemii i ostrego zapalenia trzustki.

Częstość występowania i patogeneza hipertriglicerydemii u chorych z ostrym zapaleniem trzustki

Częstość ostrego zapalenia trzustki u chorych z hipertriglicerydemią oceniana jest według różnych autorów na 5–77% [1–4].

Speck, około 150 lat temu, pierwszy udokumentował kliniczny związek między zaburzonym metabolizmem lipidów w postaci hiperlipemii a ostrym zapaleniem trzustki. Von Mehring i Minkowski w 1890 roku wykazali, że

Hyperlipemia refers to increased blood triglycerides, usually of a degree to make the blood or plasma lactescent. Hyperlipidemia refers to the increase of blood concentration of one or more of the lipids, *e.g.* cholesterol, phospholipids, triglycerides, or free fatty acid (*2-invated commentary*). In this paper we have focused on the association between hypertriglyceridemia and acute pancreatitis.

Incidence of hypertriglyceridemia and acute pancreatitis

An association between those states occurs in 5 to 77% [1–4].

The relationship between lipid metabolism and the pancreas was noted many years ago. Speck first documented clinically the association of hyperlipemia and acute pancreatitis in 1846. Von Mehring and Minkowski in 1890 showed that extirpation of the pancreas in animals caused diabetes, and steatosis of the liver devel-

usunięcie trzustki u zwierząt doświadczalnych powoduje cukrzycę i stłuszczenie wątroby. Pomimo regulacji cukrzycy insuliną stłuszczenie wątroby postępowało nadal. Na podstawie wyników tych badań autorzy wysunęli koncepcję, iż trzustka odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy lipidowej. Wiadomo również, że głównym substratem metabolicznym trzustki są lipidy [4].

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych zanotowano ciekawą obserwację, że ostry stan zapalny trzustki powoduje przejściowy wzrost stężenia lipidów w surowicy krwi w czasie pierwszych 4 dni choroby [5], ale inni autorzy wskazują na stały charakter zaburzeń gospodarki lipidowej w tym schorzeniu [1]. Obserwacje innych badaczy pokazują, że stężenie triglicerydów ma tendencję spadkową w czasie hospitalizacji u chorych na ostre zapalenie trzustki. Prawdopodobnie ten fakt sprawia, że część autorów uważa, iż mają one przejściowy charakter [1].

Wciąż nie jest rozstrzygnięte, czy hipertriglicerydemia jest przyczyną czy skutkiem ostrego zapalenia trzustki. Sugerowano, że ostre zapalenie trzustki w hiperlipemii jest wynikiem embolizacji naczyń krwionośnych na terenie trzustki przez tłuszcz [6].

W doświadczeniu na psach, perfundując trzustkę triglicerydami i wolnymi kwasami tłuszczowymi (FFA, *free fatty acids*), wykazano, że przy perfuzji triglicerydami zarówno zmiany morfologiczne, jak i biochemiczne występowały po kilku godzinach, podczas gdy perfuzja FFA wywoływała ten efekt natychmiast. Zdaniem autorów triglicerydy mogą doprowadzać do ostrego procesu zapalnego poprzez uwalnianie kwasów tłuszczowych [5].

Jedną z najbardziej atrakcyjnych hipotez tłumaczących związek hipertriglicerydemii i ostrego zapalenia trzustki jest działanie lipazy trzustkowej na triglicerydy, których stężenie w ludzkiej trzustce jest wysokie. W efekcie działania lipazy trzustkowej, której aktywność jest największa w kapilarach mięszu trzustki, lokalnie uwalnia się duża ilość kwasów tłuszczowych. Źródłem triglicerydów może być tkanka tłuszczowa otaczająca mięsz gruczołu, jak i w jego obrębie. Rozkładane są również triglicerydy krążące w krwi, których stężenie jest zwykle podwyższone w ostrym zapaleniu trzustki. Lipaza trzustkowa uwalnia kwasy związane w pozycji 1 lub 3 struktury glicerolu, które zwykle mają charakter nasycony, a także pewną ilość di- i monoglicerydów. W eksperymentalnych badaniach z użyciem wyizolowanych komórek trzustkowych stwierdzono, że produkty hydrolitycznego rozpadu triglicerydów pod wpływem lipazy uszkadzają bezpośrednio komórki pęcherzykowe trzustki [7]. Także diglicerydy powodują strukturalne i funkcjonalne zaburzenia tych komórek. Kwasy tłuszczowe uwalniane w procesie lipolizy z triglicerydów są wiązane przede wszystkim przez albuminy i w tej formie nie mają one działania toksycznego [8, 9].

Duża ilość uwalnianych kwasów tłuszczowych z triglicerydów może być toksyczna dla tkanek w następstwie uszkodzenia komórek pęcherzykowych i/lub komórek śródbłonna na terenie mikrokrążenia [9]. W eksperymencie z wyizolowanymi *ex vivo* trzustkami stwierdzono, że dodanie albumin do płynu perfuzyjnego zawierającego kwas olejowy, który w tym doświadczeniu był czynnikiem wywołującym

opod independence from insulin substitution. On the basis of these findings it was concluded that the pancreas plays an important role in lipid homeostasis, although the pancreas prefers lipids as a metabolic substrate [4].

It is interesting that acute pancreatitis produced experimentally in animals results regularly in the transient elevation of serum lipids for one to four days [5]. But investigations of others indicate that abnormalities in lipid metabolism are constant [1]. Nevertheless, some authors observed a tendency for the triglycerides to decrease during the period of hospitalisation and probably this fact explains why some authors have considered hypertriglyceridemia to be of a transient nature [1].

It is still unknown if hypertriglyceridemia is the cause or consequence of acute pancreatitis. It has been suggested the production of acute pancreatitis in hyperlipemia is a result of the embolisation of pancreatic vessels by fat [6].

Experimental studies in which a dog's pancreas was perfused with triglycerides and free fatty acids (FFA) showed that triglycerides' perfusion caused both morphological and biochemical changes after a few hours, while perfusion with FFA produced the same effect almost immediately. In view of these findings Saharia *et al.* supported the concept that hypertriglyceridemia may trigger the mechanism of pancreatic injury by released FFA [5].

One of the most attractive suggestions explaining the relationship between increased triglyceride level and acute pancreatitis is the influence of pancreatic lipase on triglycerides. The high concentrations of triglycerides in the human pancreas might be hydrolysed by pancreatic lipase, of which a relatively high activity is present in pancreatic capillaries, resulting in the local release of large quantities of fatty acids. The source of triglycerides can be adipose tissue around and within the pancreas, as well as plasma triglycerides which are often elevated in patients with acute pancreatitis. Pancreatic lipase is specific for fatty acid residue at position sn-1 and sn-3 of glycerol moiety and hydrolysis of triglycerides by this enzyme gives mainly free saturated fatty acids with some amount of di- and monoglycerids. Studies using an isolated pancreatic acini model suggested that damage to acinar cells is caused by the cytotoxic effect of fatty acids [7]. Also, diglycerides cause structural and functional disturbances in cellular membrane. Free fatty acids (FFA) released during the lipolysis of triglycerides are generally believed to be bound to serum albumin and in this form are not toxic [8, 9].

If large quantities of fatty acids were released from triglycerides, they would be toxic to the tissues and could result in acinar cell and/or capillary injury [9]. In studies using isolated, *ex vivo*, perfused canine pancreas and pancreatitis initiated by oleic acid infusion, albumin administration to the perfusate gives significantly decreased oedema, haemorrhage and weight gain [9]. The results of this experiment supported mainly the role of albumin in the binding of fatty acids and the prevention of their cytotoxic effect. Recently it has become known that a decreased concentration of albumin or an in-

jącym ostry stan zapalny gruczołu, powodowało istotne zmniejszenie obrzęku trzustki, ognisk krwotocznych w jej obrębie i jej wagi [9]. Wyniki tych badań wskazują na fundamentalną rolę albumin, które wiążąc kwasy tłuszczowe stanowią skuteczną prewencję przed ich cytotoksycznym działaniem. W ostatnich latach udowodniono, że obniżenie stężenia albumin lub wzrost stężenia kwasów tłuszczowych w surowicy krwi sprawia, że kwasy tłuszczowe są wiązane przez inny ich akceptor, którym są lipoproteiny [8]. Około 50% kwasów tłuszczowych związanych z lipoproteinami istnieje w postaci niejonowej, które z racji swych hydrofobowych właściwości mogą uszkadzać błony komórkowe [8]. Albuminy wiążą tylko 14–35% kwasów tłuszczowych uwalnianych w uogólnionej i nasilonej lipolizie [10].

Toksyczność kwasów tłuszczowych jest rozważana w aspekcie aktywacji trypsynogenu w kwaśnym środowisku spowodowanej ich obecnością, bezpośredniego działania kwasów lub ich soli na błony komórek pęcherzykowych i zaburzeń mikrokrążenia w następstwie ich działania na komórki śródbłonna [5, 9, 11].

Istnieje sugestia, że zwiększone stężenie triglicerydów w surowicy krwi może być czynnikiem predysponującym do rozwoju ostrego procesu zapalnego na terenie trzustki przy ekspozycji na działanie czynników wywołujących tę chorobę, mianowicie kamicę żółciową i alkohol. Dane eksperymentalne wskazują, że hiperlipemia nasila zmiany zapalne w trzustce, zarówno te o charakterze obrzękowym, jak i martwiczym [12]. Nie można wykluczyć, że hiperlipemia może być także istotnym i ważnym czynnikiem w przebiegu ostrego zapalenia trzustki u ludzi. Domíquez-Munoz obserwował hiperlipemie w podobnym odsetku u chorych zarówno z alkoholowym, jak i z kamiczym ostrym zapaleniem trzustki [13]. Z kolei Guzman opisał 36 spośród 40 kolejnych osób z tym schorzeniem i prawidłowymi wartościami triglicerydów, głównie na podłożu kamicy żółciowej, u których wykazał zaburzenia klirensu triglicerydów w surowicy po doustnym teście tłuszczowym przynajmniej w 6 miesięcy po epizodzie ostrego zapalenia trzustki [14]. Rollan sugeruje, że te odchylenia są wynikiem zaburzonego katabolizmu resztkowych chylomikronów (nie chylomikronów) [15]. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że subtelne, subkliniczne nieprawidłowości w katabolizmie resztkowych chylomikronów, przy działaniu czynników wywołujących ostre zapalenie trzustki, takich jak kamica żółciowa lub alkohol, mogą stanowić o rozwoju tej choroby. Taka forma metabolicznego zaburzenia mogłaby tłumaczyć fakt niskiego odsetka chorych z ostrym zapaleniem trzustki wśród populacji chorych z kamicą żółciową, jak i osób nadużywających alkoholu. Zaburzenia katabolizmu resztkowych chylomikronów u chorych na ostre zapalenie trzustki nie są związane z polimorfizmem wątrobowego receptora dla apolipoproteiny E (Apo E) [16].

Wpływ alkoholu na hipertriglicerydemię

Teoria ta zakłada wpływ alkoholu, jednego z etiologicznych czynników ostrego zapalenia trzustki, na stężenie triglicerydów. Alkohol zwiększa produkcję triglicery-

decreased concentration of fatty acids results in the binding of circulating fatty acids to plasma lipoproteins [8]. About 50 per cent of fatty acids bound to lipoproteins exists in non-ionic form, which, due to hydrophobic properties, can damage cell membrane [8]. Albumin can bind only 14–35 per cent of fatty acids liberated in the course of enhanced and generalised lipolysis [10].

The toxicity of FFA is debated in terms of the activation of trypsinogen by acidosis due to the presence of FFA, the direct effects of fatty acids or their salts on the cell membrane and disturbed micro-circulation caused by the damaging action of FFA on the endothelium [5, 9, 11].

It has been suggested that increased serum triglycerides may predispose a patient to develop acute pancreatitis if exposed to other provoking factors, such as alcohol or gallstones. Experimental data showed that hyperlipemia intensifies the course of both acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in rats [12]. It is impossible to exclude that hyperlipemia might also be an important risk factor in the course of acute pancreatitis in humans. Domíquez-Munoz reported that hyperlipemia was observed in a similar rate among patients with alcoholic and gallstone acute pancreatitis [13]. Recently Guzman *et al.* have shown that 36 out of 40 consecutive normotriglyceridemic patients with acute pancreatitis, mainly gallstone related, were found to have some abnormality in the clearance of serum triglycerides after an oral fat-load test at least six months after a bout of acute pancreatitis [14]. Rollan suggested that this abnormality is related to an impaired catabolism of chylomicron remnants (but not chylomicrons) [15]. It is possible that subtle abnormalities in the catabolism of chylomicron remnants might represent a central pathogenic event as a coadjuvant in acute pancreatitis associated with such factors as gallstone disease or alcohol consumption. The presence of this metabolic disorder might explain the fact that only a minor proportion of patients with gallstone disease or alcohol ingestion develop acute pancreatitis. Abnormal catabolism of chylomicron remnants in patients with acute pancreatitis is not related to the polymorphism of the hepatocytic receptor for apolipoprotein E (Apo E) [16].

Influence of alcohol on triglyceride level

This theory assumes the influence of alcohol, one of the etiological factors of acute pancreatitis, on the level of triglycerides. The production of triglycerides increases in the presence of alcohol [17]. It is difficult to estimate to what degree an increased level of triglycerides has been determined by decreased serum clearance as a result of lowered lipoprotein lipase activity induced by alcohol [1–4, 6, 18]. Hojnacki *et al.* documented that in animals under the influence of ethanol the synthesis of lipoproteins was unaltered, while fractional catabolic rates were significantly reduced. Thus, ethanol-induced changes in hepatic metabolism are responsible for delayed lipoprotein clearance [19].

In a prospective study provided by Farmer *et al.*, in 22% of patients acute pancreatitis was accompanied only

dów [17]. Bardzo trudno jest określić, w jakim stopniu wzrost stężenia triglicerydów uzależniony jest od obniżenia ich klirensu z surowicy, w efekcie obniżenia aktywności lipazy lipoproteinowej pod wpływem alkoholu [1–4, 6, 18]. Hojnacki i wsp. udokumentowali, że u zwierząt pod wpływem alkoholu synteza lipoprotein zmienia się, ale istotnie obniżony jest ich katabolizm w wątrobie. Tak więc alkohol wpływając na wątrobowy metabolizm lipidów jest odpowiedzialny za upośledzenie klirensu lipoprotein [19].

W prospektywnych badaniach przeprowadzonych przez Farmera i wsp. u 22% chorych na ostre zapalenie trzustki współistniała hipertriglicerydemia. Żaden z nich nie podawał nadmiernego spożycia alkoholu [4]. Z drugiej strony Dickson i wsp. sugerują, że najwięcej przypadków hiperlipidemii współistniejącej z ostrym zapaleniem trzustki jest następstwem nadużywania alkoholu. Jednak odpowiedź na pytanie, czy aktualny epizod zapalenia trzustki jest spowodowany bezpośrednim działaniem alkoholu czy też zaburzeniami lipidowymi jest bardzo trudny do ustalenia [3]. Także Cameron udokumentował, że zaburzenia w metabolizmie lipidów u chorych po alkoholowym ostrego zapalenia trzustki trwają co najmniej miesiące po ustąpieniu ostrego ataku choroby i ten fakt jego zdaniem wyklucza, aby te zaburzenia były wtórne do przebytego schorzenia [18]. Uważa również, że u części chorych możliwy jest subkliniczny defekt w metabolizmie lipidów, który pod wpływem alkoholu może prowadzić do ewidentnej hipertriglicerydemii. Z kolei hipertriglicerydemia *per se* może wywołać atak ostrego zapalenia trzustki lub być czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia u chorych z zaburzeniami przemiany lipidów na przykład w rodzinnej hiperlipoproteinemii. U tych chorych z typem I i V hipertriglicerydemia wyzwała atak choroby i do jego wystąpienia nie jest dodatkowo konieczne spożycie alkoholu lub kamica żółciowa. Taki sam związek między hipertriglicerydemią a ostrym zapaleniem trzustki dotyczy kobiet leczonych estrogenami i chorych z przewlekłymi schorzeniami nerek. Zdaniem Camerona, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy jest ważnym pośrednim czynnikiem w patogenezie alkoholowego ostrego zapalenia trzustki [18]. Aczkolwiek należy podkreślić, że wyniki badań przeprowadzone przez Camerona dotyczą wyselekcjonowanych chorych z hiperlipemią. Natomiast wyniki otrzymane przez Habera i wsp. wskazują, że hipertriglicerydemia nie jest częstsza u alkoholików z tym schorzeniem niż u alkoholików bez współistniejącego ostrego zapalenia trzustki [20]. Bardzo ważna wydaje się również uwaga, że stężenie triglicerydów gwałtownie obniża się u chorych głodzonych, co jest jednym z elementów leczenia ostrego zapalenia trzustki. U takich chorych możliwe jest zatem niewykrycie hipertriglicerydemii [13].

Hipertriglicerydemia, cukrzyca, nadmierne spożycie alkoholu i ostre zapalenie trzustki

Wiadomo, że alkohol lub cukrzyca odgrywają istotną rolę w rozwoju ostrego zapalenia trzustki u chorych z hipertriglicerydemią [6]. Nadmierne spożycie alkoholu prowadzi do wzrostu objętości wydzielanego soku żołądkowego i trzustkowego. Jednocześnie powoduje on obrzęk

by hipertriglicerydemia. None of the hyperlipidemic patients was alcoholic [4]. In contrast, Dickson *et al.* suggested that most cases of hyperlipidemia associated with acute pancreatitis are not primary in origin, but secondary to alcohol abuse. Whether the actual episode of pancreatitis is caused directly by the alcohol or by the lipid abnormality is unclear [3]. Also Cameron documented that lipid abnormalities persist in alcoholic patients for months after their attack of pancreatitis and this fact makes it highly unlikely that lipid abnormalities are secondary to acute pancreatitis [18]. In some subjects, it is possible that a primary subclinical defect in triglyceride metabolism is present and becomes magnified by alcohol consumption to produce hypertriglyceridemia. This marked hypertriglyceridemia could then initiate or predispose one to an attack of acute pancreatitis as it apparently does in patients with familial lipid disorders. In patients with familial types I and V patterns of hyperlipoproteinemia, hypertriglyceridemia has been directly correlated with attacks of pancreatitis in the absence of alcohol ingestion or biliary lithiasis. The same relationship of hypertriglyceridemia and acute pancreatitis has been recognised in women during oestrogen therapy and in patients with chronic renal disease. Cameron *et al.* suggested that increased serum triglycerides act as an important intermediary in the pathogenesis of acute pancreatitis in some alcoholic patients [18]. However, the results of Cameron *et al.* were biased by the selection of hyperlipemic subjects. In contrast, the results obtained by Haber *et al.* indicate that hypertriglyceridemia is not more frequent in alcoholics with pancreatitis than in those without pancreatitis [20]. However, hypertriglyceridemia can clear rapidly with fasting, such as during acute pancreatitis and it is possible that hypertriglyceridemia in those patients was undetected [13].

Hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, alcohol intake and acute pancreatitis

It has been emphasised that alcohol or diabetes mellitus play a significant role in the development of acute pancreatitis in patients with hyperlipemia [6]. Excessive alcohol intake increases secretion of gastric and pancreatic juices. Simultaneous papillary oedema and spasm of sphincter of Oddi develop. As a result, the pressure of the pancreatic duct elevates and gives rise to a rupture of the small pancreatic duct and to the development of acute pancreatitis. Other theories also exist, as an obstructive-hypersecretion with formation of protein plug and the metabolic influence of alcohol and its metabolites [21]. In patients with diabetes mellitus with excessive intake of alcohol, triglyceride remarkably increases to present a state of diabetic lipemia. In this situation lipoprotein lipase activity decreases due to insulin insufficiency giving an increase of triglycerides in the blood [21].

Diagnosis of hyperlipemic acute pancreatitis

Serum and urinary amylase activity are frequently normal in hyperlipemic patients with acute pancreatitis.

brodawki Vatera i skurcz zwieracza Oddiego. Efektem tego jest wzrost ciśnienia w przewodach trzustkowych i pęknięcie drobniejszych jego odgałęzień. Pod uwagę bierze się także zarówno formowanie tzw. trzustkowych złogów białkowych, jak i bezpośredni wpływ alkoholu i jego metabolitów [21]. U chorych z cukrzycą, po nadmiernym spożyciu alkoholu stężenie triglicerydów znacząco wzrasta prezentując stan lipemii cukrzycowej. W tej sytuacji metabolicznej aktywność lipazy lipoproteinowej jest zmniejszona w następstwie obniżenia stężenia insuliny, co prowadzi do wzrostu stężenia triglicerydów [21].

Diagnostyka ostrego zapalenia trzustki u chorych z hipertriglicerydemią

Aktywność amylazy w surowicy i moczu u chorych z triglicerydemią i ostrym zapaleniem trzustki jest często prawidłowa. Mechanizm tego nie jest zrozumiały. Hipertriglicerydemia „przeszkadza” w oznaczeniu aktywności amylazy [3, 22, 23]. Fallat i wsp. sugerują, że triglicerydy mają działanie supresyjne lub hamują aktywność amylazy [4]. Bush i wsp. także obserwowali niższą aktywność amylazy u chorych z hipertriglicerydemią i ostrym zapaleniem trzustki niż u chorych z ostrym zapaleniem trzustki i bez hipertriglicerydemii [1]. Podobne obserwacje poczynił Cameron [6]. Prawidłową aktywność amylazy stwierdził Spechler u 32% chorych z alkoholowym ostrym zapaleniem trzustki [24].

Leki wywołujące hipertriglicerydemię

Estrogeny są znanym czynnikiem wywołującym hipertriglicerydemię, która może indukować rozwój ostrego zapalenia trzustki u chorych z rodzinną hiperlipoproteinemią [2, 18, 25]. Estrogeny powodują obniżenie aktywności lipazy lipoproteinowej i redukują hydrolizę triglicerydów [25]. Stąd nie jest zaskoczeniem, że kobiety z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami w metabolizmie lipidów są predysponowane do znacznego stopnia hipertriglicerydemii i nawet na ataki ostrego zapalenia trzustki [6, 18, 25]. Z badań przeprowadzonych w ostatnich latach wiadomo, że estrogeny indukują syntezę VLDL w wątrobie, a jednocześnie hamują aktywność lipazy lipoproteinowej, czego efektem jest wzrost sekrecji triglicerydów z wątroby i obniżenie ich klirensu w surowicy krwi [26].

Estrogeny wpływają także na stężenie cukru we krwi. Znany jest fakt wzrostu stężenia cukru w czasie terapii estrogenowej i poprawa tolerancji na węglowodany po zaprzestaniu takiej terapii [25]. Podwyższone stężenie cukru w krwi w pewnym stopniu odpowiada za wzrost stężenia triglicerydów.

Wzrost stężenia triglicerydów obserwowano także u młodych kobiet przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne, które również zwiększają produkcję triglicerydów w wątrobie i wpływają na obniżenie ich klirensu. Wzrost endogennej syntezy triglicerydów prawdopodobnie pozostaje w związku z podwyższonym stężeniem insuliny. Podobne zmiany spostrzegano także u kobiet

The mechanism is not understood. Hypertriglyceridemia interfered with amylase measurement [3, 22, 23]. Fallat *et al.* suggested that plasma triglycerides either suppress or inhibit serum amylase activity [4]. Buch *et al.* observed lower serum amylase activity in patients with acute pancreatitis and hyperlipemia than in those without hyperlipemia [1]. Normal serum amylase activity was found in 32% of patients with acute alcoholic pancreatitis [24].

Drug-induced hypertriglyceridemia

Oestrogen therapy is a known stimulant of hypertriglyceridemia, which could induce acute pancreatitis in patients with familial hyperlipoproteinemia [2, 18, 25]. Oestrogens depress lipoprotein lipase activity and impair hydrolysis of triglycerides [25]. It is, therefore, not surprising that women with genetic disorders of lipid metabolism are predisposed to severe hypertriglyceridemia and even episodes of pancreatitis [6, 18, 25]. Recently it has become known that oestrogen induces hepatic synthesis VLDL and, at the same time, inhibits lipoprotein lipase activity, resulting in increased secretion as well as decreased clearance of VLDL particles [26].

Oestrogen influences also the plasma glucose level. There has been described exacerbation of pre-existing hyperglycaemia or induction of hyperglycaemia during oestrogen therapy. Carbohydrate tolerance improved when oestrogens were discontinued [25]. Hyperglycaemia may partly be responsible for the increased plasma triglyceride level.

Increased plasma level of triglycerides was observed in young women treated with oral contraceptives. These drugs might increase the production of triglycerides and lower their clearance. The increased endogenous synthesis of triglycerides is probably related to elevated insulin levels. Similar changes were observed in pregnant women, who had altered lipid metabolism reflected in marked hyperlipoproteinemia [27]. Several factors contribute to hyperlipoproteinemia during pregnancy. They include enhanced adipose tissue lipolysis, increased synthesis of triglycerides and reduction in lipoprotein lipase activity [27].

Recently, there has been described hypertriglyceridemia induced by interferon α_{2b} in one case and asparaginase in a second case. The mechanism in each case were different. In the first patient it was mediated by the inhibition of lipoprotein lipase activity. Although hypertriglyceridemia is usually reversible on cessation of interferon, in the described case the high level of triglycerides persisted after therapy had stopped for almost one year. Interferon is frequently used in haematological patients, and in these cases the incidence of triglycerides ranges from 15–90%. An increase in the level of triglycerides was observed in different degrees, generally moderate, but sometimes exceeded 1000 mg/dL. Such a high level is generally regarded as potentially capable of inducing acute pancreatitis. Hypertriglyceridemia associated with asparaginase ranges from 67% (moderate) to 19% (severe). The mechanism for this phe-

w ciąży, u których zmieniony metabolizm lipidów wyraża się znaczną hipertriglicerydemią [27]. Wśród czynników odpowiedzialnych za wzrost stężenia triglicerydów u kobiet w ciąży wymienia się zwiększoną lipolizę tkanki tłuszczowej, wzrost syntezy triglicerydów i obniżenie aktywności lipazy lipoproteinowej [27].

Ostatnio opisano hipertriglicerydemię wywołaną interferonem α_{2b} i asparaginazą. Mechanizmy w obu przypadkach są różne. I tak interferon hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej, podczas gdy asparaginaza zwiększa ponadto produkcję endogennych VLDL [28]. Interferon jest lekiem często stosowanym u chorych z zaburzeniami hematologicznymi, wśród których zwiększone stężenie triglicerydów obserwuje się u 15–90% przypadków. Hipertriglicerydemia w tych przypadkach jest różnego stopnia, zwykle tzw. umiarkowana, ale czasem przekracza wartość 1000 mg/dl i wtedy jest potencjalnym czynnikiem mogącym wywołać ostre zapalenie trzustki. Hipertriglicerydemia związana ze stosowaniem asparaginazy jest także umiarkowanego stopnia również w zdecydowanej większości przypadków (67%), ale bywa także bardzo wysoka (19%). Ostre zapalenie trzustki odnotowano w 10–16% chorych leczonych tym lekiem [28].

Udział triglicerydów w niewydolności oddechowej u chorych na ostre zapalenie trzustki

Istnieją obserwacje kliniczne dotyczące niewydolności oddechowej w ostrym zapaleniu trzustki, której towarzyszyła znaczna hipertriglicerydemia. Kimura T. i wsp. w badaniach eksperymentalnych u psów, perfundując *ex vivo* wyizolowane płuca triglicerydami i rejestrując przy tym stężenie FFA, udokumentowali pośrednią rolę triglicerydów. Jedynie wówczas, gdy aktywowano lipazę lipoproteinową heparyną, której aktywność w kapilarach płucnych jest wysoka, obserwowano wzrost wolnych kwasów tłuszczowych, niezwiązanych z albuminami, które poprzez swój wpływ cytotoksyczny powodowały zmiany morfologiczne płuc w postaci obrzęku, spadku napięcia powierzchniowego oraz zwiększonego przecieku tętniczo-żylnego. Triglicerydy jako źródło kwasów tłuszczowych odgrywały zatem pośrednią rolę [29, 30].

Posocznica i hipertriglicerydemia

Powszechnie wiadomo, że infekcję martwicy trzustkowej obserwuje się u 40–70% chorych z ciężkim martwicznym ostrym zapaleniem trzustki i że jest ona powikłaniem zagrażającym życiu. Głównym źródłem bakterii i endotoksyn jest przewód pokarmowy, skąd przenoszone są na drodze translokacji. Posocznicy i endotoksemii towarzyszy wiele zaburzeń metabolicznych, a hipertriglicerydemia jest jednym z nich. Istnieje sugestia, że odpowiada za to zwiększona lipoliza lub zwiększona synteza cholesterolu frakcji VLDL przez wątrobę, a także upośledzenie klirensu VLDL z surowicy [31]. W eksperymentalnych badaniach na zwierzętach wykazano, że w 2 h po podaniu endotoksyn wzrost produkcji przez wątrobę triglicerydów wzrasta o 50% [31]. Inną konsekwencją posocznicy jest obniżenie w wątrobie

nomenon is related to increasing endogenous synthesis of VLDL and decreased lipoprotein lipase activity. Acute pancreatitis has been reported in 10–16% of patients receiving asparaginase [28].

Respiratory failure in acute pancreatitis. A possible role of triglycerides

Some clinical studies concerned respiratory failure in patients with acute pancreatitis and markedly elevated triglycerides. Kimura in his earlier study using *ex vivo* isolated, perfused, ventilated, canine pulmonary lobe documented that respiratory insufficiency in acute pancreatitis could be mediated through triglyceride elevations. Damage appears to depend upon the lipolysis of triglycerides with the release of FFA, which are toxic to tissue, when unbound to albumin and could injure the capillary-alveolar membrane. When lipolysis was initiated by heparin, a known potent activator of lipoprotein lipase, whose concentration in pulmonary capillaries is high, it has been observed that morphological changes occur in the lung as an oedema, decrease of surface tension and increased arteriovenous shunt. FFA release from triglycerides, but not the triglyceride itself, is responsible for the pulmonary injury [29, 30].

Sepsis and hypertriglyceridemia

Pancreatic infection is reported to develop in 40–70 per cent of patients with severe necrotising pancreatitis and it is the main life-threatening complication of the disease. The gastrointestinal tract is the source of sepsis by translocated bacteria. Sepsis and endotoxaemia are accompanied by several disturbances in lipid metabolism. Hypertriglyceridemia is one of these [31]. It has been suggested that changes in serum lipids may relate to increased fat mobilisation or increased release of VLDL by the liver or decreased removal of VLDL-triglyceride from the blood [31]. Experimental studies in animals have shown that hepatic triglyceride output can increase by 50 per cent within 2 hours of endotoxin challenge. Another consequence of sepsis is decreased carnitine concentration in muscle and liver, which is necessary for the transport of long-chain fatty acids into the mitochondria for β -oxidation [32]. The hypertriglyceridemia in sepsis is mediated by many cytokines such as TNF- α , IL-1 and IL-6 [33]. Those cytokines also are known as strong stimulants of acute-phase response proteins. The increased adipose tissue lipolysis in response to endotoxin and cytokines provides increased quantities of fatty acids for triglyceride synthesis. In sepsis probably most of the fatty acids in liver are re-esterified rather than oxidised, resulting in increased VLDL. The oxidation of fatty acids is accompanied by an increase in hepatic ketone bodies. Some cytokines decrease hepatic ketone body formation. Therefore, fatty acid oxidation is also decreased by them, providing more fatty acids for re-esterification [33]. The increased amounts of VLDL are poorly cleared by the peripheral tissue because lipoprotein lipase activity is reduced by pro-inflammatory cytokines [31]. It is likely that cytokine mediated increases in

i mięśniach stężenia karnityny, która jest niezbędna do transportu długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych wewnątrz mitochondriów dla procesów β -oksydacji. Stąd także spadek β -oksydacji dla długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych w następstwie obniżenia aktywności palmitylotransferazy karnitynowej [32]. Wzrost stężenia triglicerydów w posocznicy jest mediowany przez cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-1 i IL-6 [33]. Te cytokiny są jednocześnie silnymi stymulantami białek ostrej fazy. Nasilenie lipolizy w tkance tłuszczowej w odpowiedzi na infekcję i wzrost produkcji cytokin doprowadzają do zwiększonej ilości kwasów tłuszczowych, które są źródłem syntezy triglicerydów. W posocznicy najprawdopodobniej większość kwasów tłuszczowych jest raczej resyntetyzowana w wątrobie, dając w efekcie wzrost stężenia cholesterolu frakcji VLDL, niż utlenowana. Oksydacji kwasów tłuszczowych towarzyszy wzrost stężenia ciał ketonowych. Cytokiny prozapalne, hamując produkcję ciał ketonowych, a tym samym i oksydację kwasów tłuszczowych, prowadzą tym samym do zwiększenia ich reestryfikacji [33]. Zwiększeniu ilości VLDL odpowiada obniżenie aktywności lipazy lipoproteinowej pod wpływem prozapalnych cytokin i stąd ich klirens jest upośledzony. Wydaje się, że cytokiny mediujejące wątrobową lipogenezę są częścią odpowiedzi ostrej fazy [33]. Stwierdzono, że lipoproteiny osocza zmniejszają toksyczność patogenów. Częsteczki cholesterolu frakcji VLDL, LDL i HDL wiążą endotoksyny [31]. Wyniki przede wszystkim badań eksperymentalnych pozwalają na przyjęcie hipotezy, że cholesterol frakcji VLDL może stanowić pierwszą linię obrony w endotoksemii [31]. Tak więc, zwiększone stężenie cholesterolu frakcji VLDL, będąc składową odpowiedzi ostrej fazy organizmu, jest mechanizmem ochronnym w posocznicy [33].

hepatic lipogenesis are a part of acute-phase response [31]. It has been shown also that serum lipoproteins can decrease the toxicity of micro-organisms. VLDL, LDL and HDL bind endotoxin but more detailed animal studies have revealed that endotoxin becomes an integral part of VLDL *in vivo*, whereas the other lipoproteins are simply bound to it [31]. These findings suggest that VLDL may serve as a first line of defence against endotoxin. Thus, increased VLDL levels, as a part of acute-phase response, are responsible for increased protection [33].

Piśmiennictwo (References)

- Buch A., Buch J., Carlsen A. i wsp. *Hyperlipidemia and pancreatitis*. World J. Surg. 1980; 4: 307–314.
- Cameron J.L., Capuzzi D.M., Zuidema G.D. i wsp. *Acute pancreatitis with hyperlipemia. The incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis*. Ann. Surg. 1973; 177: 483–489.
- Dickson A.P., O'Neill J., Imrie C.W. *Hyperlipidaemia, alcohol abuse and acute pancreatitis*. Br. J. Surg. 1984; 71: 685–688.
- Farmer R.G., Winkelman E.I., Brown H. i wsp. *Hyperlipoproteinemia and pancreatitis*. Am. J. Med. 1973; 54: 161–165.
- Saharia P., Margolis S., Zuidema G. D. i wsp. *Acute pancreatitis with hyperlipemia: Studies with an isolated perfused canine pancreas*. Surgery 1977; 82: 60.
- Cameron J.L., Crisler C., Margolis S. i wsp. *Acute pancreatitis with hyperlipemia*. Surgery 1971; 70: 53–61.
- Nagai H., Henrich H., Wunsch P.H. i wsp. *Role of pancreatic enzymes and their substrates in autodigestion of the pancreas*. Gastroenterology 1989; 96: 838–847.
- Chung B.H., Tallis G.A., Cho B.H. i wsp. *Lipolysis-induced partitioning of free fatty acids to lipoproteins: effect on the biological properties of free fatty acids*. J. Lipid. Res. 1995; 36: 1956–1970.
- Kimura T., Zuidema G.D., Cameron J.L. *Acute pancreatitis. Experimental evaluation of steroid, albumin and trasysol therapy*. Am. J. Surg. 1980; 140: 403–408.
- Bird D.A., Kabakibi A., Laposata M. *The distribution of fatty acid ethyl esters among lipoproteins and albumin in human serum*. Alcoholism. Clin. Exper. Res. 1997; 21: 602–605.
- Niederer C., Fronhoffs K., Klonowski H. i wsp. *Active pancreatic digestive enzymes show striking differences in their potential to damage isolated rat pancreatic acinar cells*. J. Lab. Clin. Med. 1995; 125: 265–275.
- Hofbauer B., Friess H., Weber A. i wsp. *Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat*. Gut 1996; 38: 753–758.
- Dominiguez-Munoz J.E., Malfertheiner P., Ditschuneit H.H. *Hyperlipidemia in acute pancreatitis-relationship with etiology, onset, and severity of the disease*. Int. J. Pancreatol. 1991; 10: 261–267.
- Guzman S., Nervi F., Llanos O. i wsp. *Impaired lipid clearance in patients with previous acute pancreatitis*. Gut 1985; 26: 888–891.
- Rollan A., Guzman S., Pimentel F. i wsp. *Catabolism of chylomicron remnants in patients with previous acute pancreatitis*. Gastroenterology 1990; 98: 1649–1654.
- Rollan A., Loyola G., Covarrubias C. i wsp. *Apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis*. Pancreas 1994; 9: 349–354.
- Isselbacher K., Greenberger N.J. *Metabolic effects of alcohol on the liver*. N. Eng. J. Med. 1964; 270: 351–356.
- Cameron J.L., Capuzzi D.M., Zuidema G.D. i wsp. *Acute pancreatitis with hyperlipemia. Evidence for a persistent defect in lipid metabolism*. Am. J. Med. 1974; 56: 482–487.
- Hojnacki J.L., Cluette-Brown J.E., Dawson M. i wsp. *Alcohol delays clearance of lipoproteins from the circulation*. Metabolism 1992; 41: 1151–1153.
- Haber P.S., Wilson J.S., Apte M.V. i wsp. *Lipid intolerance does not account for susceptibility to alcoholic and gallstone pancreatitis*. Gastroenterology 1994; 106: 742–748.
- Kawanishi M., Okamoto S., Nishimura Y. i wsp. *A case of acute pancreatitis with hyperlipemia and hyperglycemia induced by alcohol abuse*. HIJM 1994; 43: 31–36.
- Fallat R.W., Vester J.W., Glueck C.J. *Suppression of amylase activity by hypertriglicerydemia*. JAMA 1973; 255: 1331–1334.
- Fortson M.R., Freedman S.N., Webster P.D. *Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis*. Am.J.Gastroenterol.1995; 90: 2134–2139.
- Spechler S.J., Dalton J.W., Robbins A.H. i wsp. *Prevalance of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis*. Dig.Dis.Sci. 1983; 28: 865–869.
- Glueck J., Scheel D., Fishback J. i wsp. *Estrogen-induced pancreatitis in patients with previously covert familial type V hyperlipoproteinemia*. Metabolism 1972; 21: 657–666.
- Castro M.R., Nguyen T.T., Orien T. *Clomiphene — induced severe hyoertriglyceridemia and pancreatitis*. Mayo Clin. Proc. 1999; 74: 1125–1128.

27. Swoboda K., Derfler K., Koppensteiner R. i wsp. *Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis*. Gastroenterology 1993; 104: 1527–1531.
28. Yi-Kong K., Rafat R. *Drug induced hypertriglyceridemia with and without pancreatitis*. South. Med. J. 1999; 92: 912–916.
29. Kimura T., Toung J.K., Margolis S. i wsp. *Respiratory failure in acute pancreatitis. The role of free fatty acids*. Surgery 1980; 87: 509–513.
30. Kimura T., Toung J.K., Margolis S. i wsp. *Respiratory failure in acute pancreatitis. A possible role of triglycerides*. Ann. Surg. 1979; 189: 509–514.
31. Samra J.S., Summers L.K.M., Frayn K.N. *Sepsis and fat metabolism*. Br. J. Surg. 1996; 83: 1186–1196.
32. Gallo L.L., Tian Y., Orfalian Z. i wsp. *Amelioration of lipopolysaccharide-induced sepsis in rats by free and esterified carnitine*. Mediators of Inflammation 1993; 2: 51–56.
33. Grunfeld C., Feingold K.R. *Tumor necrosis factor, interleukin, and interferon induced changes in lipid metabolism as part of host defense*. PSEBM 1992; 200: 224–227.

Adres do korespondencji (Adress for correspondence):

Dr Józefa Panek
ul. Kopernika 21
31–501 Kraków
e-mail:mspanek@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.01.2001 r.